

pour le

637

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

MOUTOUNET - Jean, Eugène, Paul
né le 2 Juillet 1933 à NARBONNE (Aude)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19 60

Etude critique des Leucémies survenues à la suite de
l'utilisation thérapeutique de l'iode radioactif (I 131)
en pathologie thyroïdienne

Président : M. de GENNES, Professeur

ANNEE 1960

T H E S E

N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

MOUTOUNET - Jean, Eugène, Paul

né le 2 Juillet 1933 à NARBONNE (Aude)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19

Etude critique des Leucémies survenues à la suite de

l'utilisation thérapeutique de l'iode radioactif (I 131)

en pathologie thyroïdienne

Président : M. de GENNES, Professeur



MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G.Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
{ Beaujon	QUENU (J.)
{ Cochin	MENEGAUX (G.)
{ Hôtel Dieu	GOSSET (J.)
{ Saint-Antoine ...	MOULONGUET (P.)
{ Salpêtrière	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANCON (L.)
{ Broussais	BARIETY (M.)
{ Cochin	SOULIE (P.)
{ Hôtel-Dieu	DREYFUS (G.)
{ Lariboisière	KOURILSKY (R.)
{ Pitié	
{ St Antoine	

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D)	
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M.)
	{ Port-Royal	N.....
	{ Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de puériculture (St Vincent de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)	
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N	
Histologie	VERNE (J.)	
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)	
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	N	
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)	
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)	
Physiologie (chaire à titre personnel)	BINET (L.)	
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	PATEL (J.)	
Thérapeutique	BROUET (G.)	

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie	M.M.	:	Anesthésiologie	M.M.
	{ CABROL (C.)	:		VOURC'H (G.)
	{ COUINAUD (C.)	:		
Anatomie pathologique	{ OLIVIER (G.)	:	Bactériologie	{ NEVOT (A.) pr.s.ch
	{ Gauthier-Villars	:		{ BARBIER (P.)
	{ Mlle P. pr.s.ch	:		{ CHRISTOL (D.)
	{ BUSSER (F.)	:		{ TOURNIER (P.)
	{ GOUYGOU (CH.)	:		
	{ ORCEL (L.)	:		
	{ PAILLAS (J.)	:		

M.M.

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) pr s.ch { POLONOSKI (J.) m.conf. { SCHAPIRA (G.) m.conf.	:
Biologie médicale ...	BOURLIERE (F.), m.conf.	:
Carcinologie	{ DENOIX (P.) { MATHE (G.)	:
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)	:
Electro-Radiologie ...	LEDOUX-LIEBARD (G.)	:
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	:
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) { DAUSSET (J.)	:
Histologie	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. { MAROIS (M.) { RAGADOT (J.)	:
Hydrologie	CORNET (A)	:
Hygiène	{ BOYER (J.) pr.s.ch. { CORRE-HORST (Mme L.)	:
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) { DUPONT (V.)	:
Médecine légale ...	{ DEROBERT (L.) pr.s.ch. { HADENGUE (A) { FOURNIER (E.) { GUENIOT (M.)	:
Médecine du travail	ALBAHARY (F.)	:
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)	:
Neurologie	LHERMITTE (F.)	:
Obstétrique	{ GRANJON (A.) { HERVET (E.) { LE LORIER (G.) { MORIN (P.) { MUSSET (R.) { ROBESY (M.) { THOYER-ROZAT (J.)	:
Ophthalmologie	{ BREGEAT (P.) { SARAUX (H.)	:
Orthopédie	{ JUDET (R.) { RAMADIER (J.)	:
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)	:
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C) pr.s.ch { CHABAUD (A.)	:

M.M.

Pathologie chirurgicale ..	{ BARCAT (J.) { BINET (J.P.) { CAUCHOIX (J.) { CHATELIN (C.-L.) { DUBOST (Ch.) { DUBOST (Cl.) { FAUREL (J.) { FLABEAU (F.) { GERMAIN (A.) { LAURENCE (G.) agr.per. { LORTAT-JACOB (J.L.) { LOYGUE (J.) { MERCADIER { PERROTIN (J.) { ROBERT (H.) { THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) { HARTMANN (L.) { LOEFLER (J.) { MAURICE (J.) { PLAS (F.) { RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M) { BOUR (H.) { BOUVIER (J.) { BOUVRAIN (Y.) { BRICAIRE (H.) { BRISSAUD (H.) { BROCARD (H.) { BUGE (A.) { CASTAIGNE (P.) m.conf. { CATINAT (J.) { CONTAMIN (F.) { COURY (C.) { FREZAL (J.) { HOUSSET (E.) { LAROCHE (Cl.) { LESOBRE (R.) { MACREZ (C.) { NICK (J.) { PEQUIGNOT (H.) M.conf. { ROYER (P.) { WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture ..	{ JOSEPH (R.) { MANDE (R.) { MOZZICONACCI (P.) { POLONOVSKI (C.) { ROSSIER (A.)

M.M.	M.M.	
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) pr.s.ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie infantile DUCIEL (D.)
Physiologie	{ PARROT (J.) pr.s.ch. DEJOURS (P.)	Rhumatologie ..,..... DELBARRE (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m.conf.	{ CERNEA (P.) CLAUET (Mlle A.) m.c.agr. GRELLIET (M.)
Pneumo phtisiologie ...	KREIS (B.)	Stomatologie {
Psychiatrie	PICHOT (P.)	Thérapeutique { CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (H.)
		Urologie QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

M.M.	M.M.
(ABCULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SEZE (S.de)
(AMELINE (A.)	
(HUGUIER (J.)	(GRASSET (J.)
(LEGER (L.)	(LEPAGE (F.)
Clinique chirurgicale ... (OLIVIER (C.)	Clinique obstétricale (MAYER (H.)
(PADOVANI (P.)	(MERGER (R.)
(POILLEUX (F.)	(RAVINA (J.)
(ROUX (M.)	
(VERNE (J.M.)	Clinique ophtalmologique (DESVIGNES (P.)
	(OFFRET (G.)
(HAGUENEAU (J.)	Clinique oto-rhino-laryn-
pr.s.ch.	gologique MADURO (R.)
(BOUDIN (G.)	
(CONTE (M.)	Clinique pédiatrique et pué-
(DOMART (A.)	riculture LAPLANE (E.)
Clinique médicale (MILLIEZ (P.)	
(PERRAULT (H.)	Clinique psychiatrique BARUK (H.)
(RAMBERT (P.)	
(THIEFFRY (S.)	Clinique urologique KUSS (R.)
(TURLAF (J.)	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ERTORI (J.) Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHATTEUIL (G.), Mlle HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	(Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

En témoignage de ma gratitude et de ma profonde affection.

A ma Famille

A mes Amis.

A notre président de Thèse

Monsieur le Professeur de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin de l'Hôpital Broussais,

Commandeur de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur MIALARET

Monsieur le Professeur COUVELLAIRE

Monsieur le Docteur BLOCH-MICHEL

Monsieur le Docteur MARQUEZY

Monsieur le Professeur agrégé LAPLANE

Monsieur le Professeur agrégé MAYER

Monsieur le Docteur J.H. MARCHAND (in mémeriam)

Monsieur le Professeur de SEZE

Monsieur le Docteur DJIAN

Monsieur le Docteur STUHL

Monsieur le Docteur ROUFFIAT

Etude critique des leucémies survenues à la suite de

l'utilisation thérapeutique de l'iode radio-actif (I 131)

en pathologie thyroïdienne.

I - INTRODUCTION

Les leucémies secondaires à une irradiation massive ou prolongée de rayons X, et plus précisément de rayonnement gamma, représentent une réalité indiscutable, qui a été prouvée, ces dernières années, par des observations fort diverses.

Les faits expérimentaux nous ont montré la possibilité de provoquer des lésions sanguines chez les animaux soumis à un rayonnement suffisamment intense, tout en restant encore dans les limites de la tolérance. Parmi les faits relatifs à la clinique humaine, il faut mentionner ce que l'on a appelé " leucémie des radiologistes ", basée surtout sur des constatations statistiques qui sembleraient prouver que chez le médecin exposé professionnellement et quotidiennement au rayonnement X ou gamma, les leucoses sont plus fréquentes que dans d'autres groupes professionnels par ailleurs comparables.

Enfin, les observations faites chez les irradiés de la bombe d'Hiroshima établissent, chez les survivants, une fréquence accrue, par rapport à l'ensemble de la population japonaise, des cas de leucémie.

Les notions ainsi acquises sont quelque peu disparates et difficiles, de ce fait, à utiliser globalement.

...

Elles n'en offrent pas moins un intérêt, une signification d'avertissement et de nécessité de prudence en pratique radiologique.

Dans le domaine particulier et de récente exploitation que représentent les isotopes, la notion de radiolésion sanguine est également discutée. Le cas particulier des applications de l'iode radio-actif en pathologie thyroïdienne, hyperthyroïdie simple, mais aussi cancer de la glande, a retenu notre attention pour différentes raisons :

- tout d'abord, l'extension des indications de l'emploi de I^{131} d'abord dans l'exploration fonctionnelle de la thyroïde, puis comme sanction thérapeutique des désordres ainsi révélés ;
- ensuite, l'apparente innocuité de cette méthode de traitement, étant donné les faibles doses de rayons émises par l'isotope reçu.

Cependant, le mode d'action même de l'iode radio-actif qui représente une source prolongée d'irradiation, à l'opposé de ce qui se produit lors d'une application, limitée dans le temps, de rayons X, et plus encore peut-être, les conditions pathologiques des tissus qui retiennent l'isotope, sont deux facteurs qui modifient profondément le mécanisme d'action du radio-iode et doivent être retenus dans l'appréciation a priori d'une éventuelle toxicité des doses de rayonnement ; la comparaison pure et simple de la quantité de r entre l'effet de l'iode radio-actif et l'effet d'une irradiation par lampe ne pouvant donner que des résultats erronés.

Parcourant la littérature médicale mondiale de ces dernières années, nous avons pu prendre connaissance de quelques cas de leucémie survenue chez des malades ayant subi, pour hyperthyroïdie et plus souvent pour cancer thyroïdien, un traitement itératif par le radio-iode. Faut-il établir une relation de causalité entre le traitement et l'hémopathie ?

La plupart des auteurs ont répondu soit par la négative, soit par une étude critique n'aboutissant à aucune conclusion ferme. Il faut dire que pour affirmer que les leucoses sont plus fréquentes chez les sujets traités par iode radio-actif que chez le reste de la population, on devrait disposer de statistiques étendues qui manquent actuellement.

Théoriquement, nous le verrons, les doses de rayonnement délivrées à l'organisme entier au cours de tels traitements par isotopes ne sont pas dépourvus de toxicité. Mais l'appréciation de ces doses souffre de larges imprécisions sur le plan général que compliquent les facteurs individuels de taux de fixation thyroïdienne, de vitesse d'élimination variable d'un sujet à l'autre. Il faut y ajouter, pour juger de l'effet des radiations sur le tissu hématopoïétique, la notion de susceptibilité individuelle.

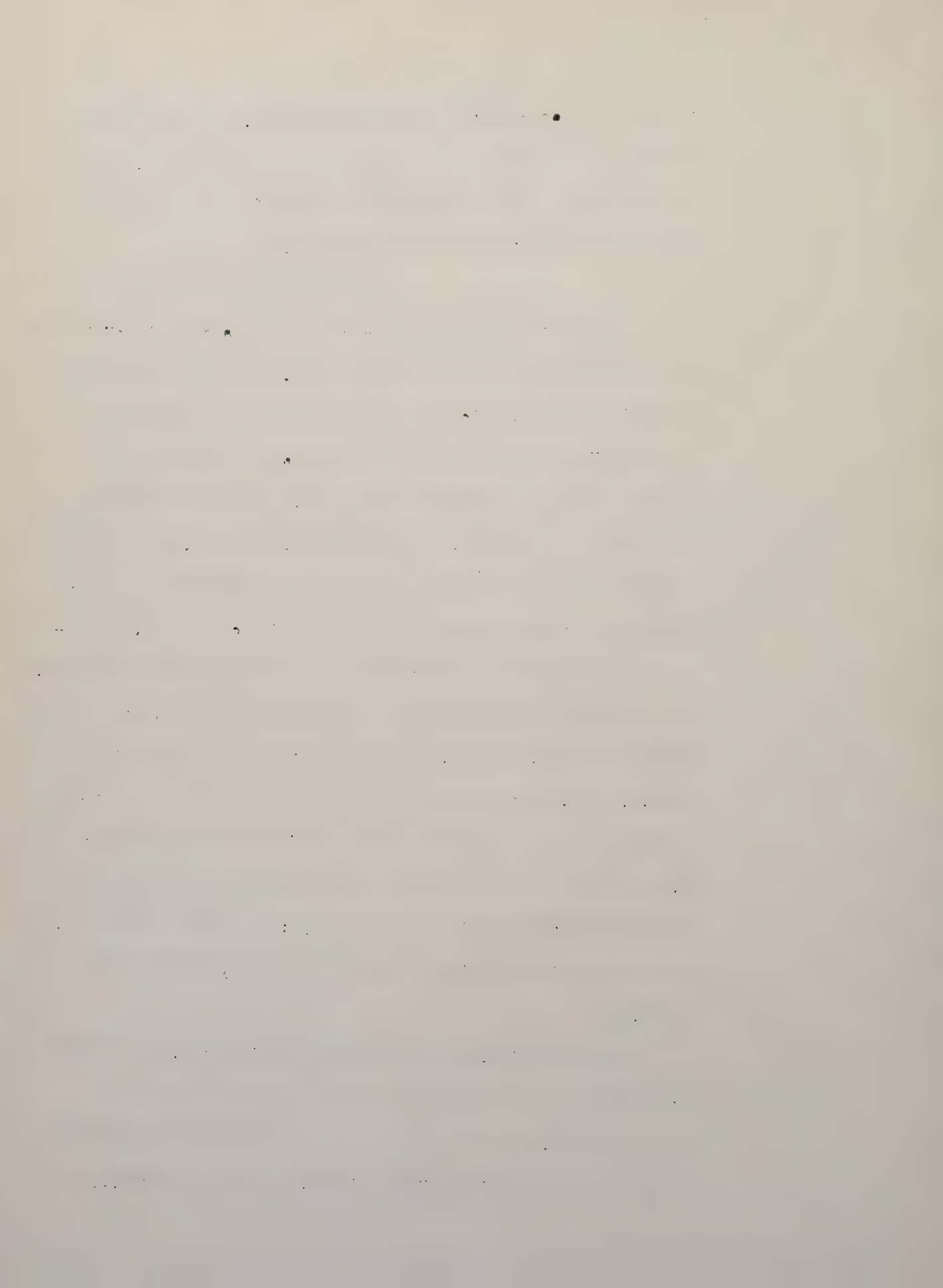
Et pourtant, nous avons pensé que le problème des leucémies survenant éventuellement chez les malades traités par iode radio-actif méritait une étude d'ensemble, intéressante aussi bien du point de vue théorique que pratique.

Certes, les travaux ne manquent pas qui, ces dernières années, ont traité cette question : observations isolées, recherches expérimentales, études physiques ; mais ces publications

arrivent à des conclusions assez fragmentaires, et notre but a été ici de les réunir, de les confronter, de les discuter, afin de leur faire dire le maximum de ce qui peut être actuellement sinon affirmé, au moins exposé et critiqué.

L'utilisation de l'iode radio-actif en pathologie thyroïdienne remonte maintenant à une douzaine d'années. D'abord employé dans un but diagnostique, l'iode radio-actif ingéré retenu dans le tissu thyroïdien permettait d'établir une cartographie de la glande malade, la proportion d'iode fixée, les points où cette fixation était intense, ou au contraire, nulle. L.D. MARINELLI à partir de 1947 a beaucoup contribué à la connaissance de la rétention de l'iode radio-actif dans la thyroïde cancéreuse. FITZGERALD en 1949 précisait même d'après l'autoradiographie thyroïdienne, le type fonctionnel du cancer de la thyroïde et partant, son type histopathologique. En 1959, MARINELLI encore, en collaboration avec R.F. HILL, exposaient les règles de la dosimétrie du rayonnement dans le traitement du cancer thyroïdien sécrétant par l'I 131. Mais les lésions sanguines secondaires à cette thérapeutique ne furent mentionnées qu'à partir de 1953 : à cette date en effet, nous trouvons l'observation française de DELARUE, TUBIANA et DUTREIX.

Cette observation, sur laquelle nous reviendrons, concernait un cancer de la thyroïde traité par l'iode radio-actif, et dont l'évolution, après avoir connu une amélioration importante, se fit vers une leucémie aigüe terminale. Avec la prudence ...



et la logique qui caractérisent les écrits médicaux français, ces auteurs discutaient des éléments possibles de relation de causalité entre le traitement radio-actif et la leucose ; mais celui-ci avait été précédé de curiethérapie qui a pu partager la responsabilité des accidents hématologiques.

Les répercussions sur le sang des radiations ionisantes étaient d'autre part étudiées, de façon plus générale, par L.O. JACOBSON en 1954. Sur le plan clinique, SEIDLIN a rapporté en 1955 deux observations de leucémie myéloïde apparue à la suite d'un traitement massif par l' I 131 de cancers thyroïdiens métastatiques :

- chez un homme de 62 ans, traité pendant quatre ans, avec un total de 1.455 millicuries d'iode radio-actif, la dose reçue par le sang ayant été estimée à 600 rad ; une leucémie myéloïde emporta le malade en cinq mois ;
- chez une femme de 66 ans, le traitement avait été prolongé six ans, avec une dose totale de 1600 millicuries de l' I 131.

SEIDLIN insistait sur le risque du traitement du cancer thyroïdien par cette méthode, les doses nécessaires étant 100 fois plus élevées que celles réclamées par l'hyperthyroïdie simple. En 1955 on admettait que seules les lésions thyroïdiennes malignes traitées par l' I 131 pouvaient entraîner des lésions sanguines graves. Mais par la suite, des cas de leucémie après traitement d'hyperthyroïdie bénigne traitée par l' I 131 ont été également signalés.

En 1955 encore c'est le cas britannique de BLOM & QUERIDO, ...

qui est rapporté : une leucémie aiguë chez un malade atteint de cancer thyroïdien et traité par les rayons X et le radio-iode. Ici encore, la responsabilité est sans doute partagée, et l'accumulation du rayonnement, important.

Tandis que ZARA et GALI montrent en 1955 tout ce que la pathologie thyroïdienne doit à l'iode radio-actif et que SINCLAIR et collaborateurs, en 1956, étudient la répartition autoradiographique de l'isotope au niveau de la glande, SEIDLIN revient sur les cas de leucémie myéloïde aiguë consécutive au traitement par l'I¹³¹. L. ROQUES en 1956 fait de la question une revue d'ensemble ; il conclut que les cas sont encore trop peu nombreux, mais que les observations sont troublantes et méritent d'être poursuivies et élargies.

POCHIN et MYANT apportent en 1956 un cas de leucémie apparue après un traitement d'hyperthyroïdie cette fois par l'iode radio-actif. A. LACASSAGNE et G. GRICOUROFF, dans leur ouvrage sur l'action des radiations ionisantes sur l'organisme, ne manquent pas de considérer la radiosensibilité du tissu thyroïdien normal et pathologique. C'est également après le radio-iode pour hyperthyroïdie qu'est apparue une leucémie myéloïde aiguë chez la malade de ABATT (1956) ; le même accident étant décrit dans les mêmes circonstances étiologiques, traitement radio-actif d'une hyperthyroïdie, par WERNER et QUIMBY en 1957.

L'étude de la fonction thyroïdienne ne saurait plus se passer de l'épreuve fonctionnelle au radio-iode dont TUBIANA et collaborateurs, DECOURT et GUERIN, publient des milliers d'exemples.

Enfin, en 1959, COLLIEZ, TUBIANA et MABILLE publient une étude

...

d'ensemble des modifications hématologiques secondaires au traitement du cancer thyroïdien par de fortes doses d'iode radio-actif et, sur 102 malades suivis, constatent des manifestations précoces, liées directement à l'ingestion de chaque dose et persistant environ trois mois, et des manifestations tardives dont ils citent 15 cas ; anomalies discrètes passagères dans 9 cas, baisse progressive des globules rouges dans 4 cas, et dans deux cas enfin, complication mortelle : une pancytopenie survenue après trois doses d'I 131, 109, 92 et 65 mC en une année, avec 21.900 r à la peau et mort de déglobulisation généralisée cinq ans plus tard ; une leucose, sur laquelle nous reviendrons. Et la conclusion de COLIEZ est qu'il ne faut pas sous-estimer le risque hématologique dans les traitements itératifs du cancer thyroïdien par l'iode radio-actif, mais qu'il ne faut pas davantage le surestimer : les accidents restant rares, surtout avec les doses modérées qui doivent être utilisées, 100 mC par prise, dose globale maximale 643 mC. Si, risque il y a, cependant, ce risque doit être couru lorsque l'iode radio-actif représente la dernière chance du malade.

D'emblée, nous voyons donc que le risque hématologique existe dans l'emploi de l'iode radio-actif comme dans toute autre méthode utilisant les radiations ionisantes. Mais en même temps, la rareté des cas signalés montre que ce risque peut être évité, et qu'en toute hypothèse, il est numériquement faible.

Notre travail suivra le plan que voici :

une étude étiologique cherchera à préciser la fréquence des leucémies chez les malades thyroïdiens ayant reçu I 131, à ~~inventorier~~ inventorier les lésions causales, hyperthyroïdies, cancer primitif thyroïdien, cancer métastatique de la glande ;

une étude hématologique envisagera les aspects de la leucémie, et tentera d'en dégager, si possible, des caractères propres à l'étiologie : radio-iode ;

une étude physique concernera le rayonnement, la dosimétrie, la fixation de l'iode radio-actif au niveau de la thyroïde, mais aussi au niveau du sang, globules sanguins et plasma (DECOURT) ;

enfin, une discussion des faits rapportés terminera ce travail.

II - ETUDE ETIOLOGIQUE

A - FREQUENCE -

Il semble difficile, sinon impossible, de préciser avec quelle fréquence les lésions sanguines de type leucose sont susceptibles d'apparaître chez les sujets traités par l'iode radio-actif, puisqu'au total nous ne disposons que de six observations de leucémie et une de pancytopénie : au regard du nombre des malades traités de par le monde, ce chiffre est infime, et vraisemblablement très au-dessous de la réalité.

En effet, ce caractère exceptionnel des leucémies après l 131 nous semble démenti dans une certaine mesure par les observations même de ces leucémies, qui sont survenues dans des groupes assez restreints de malades traités. Si l'on étendait leur fréquence, leur proportion, à l'ensemble des traitements par iode radio-actif, on aboutirait à un nombre imposant de leucémies de cette étiologie. Nous arrivons alors à penser que l'accident hématologique n'a pas dû toujours être confronté avec des antécédents de traitement radio-actif. Car si vraiment les leucémies après radio-iode (nous ne préjugeons pas de leur cause et ne disons pas par radio-iode) étaient si exceptionnelles, comment alors expliquer qu'un seul auteur, par exemple SEIDLIN, en ait par lui-même observé deux cas sur un total de seize' ...

porteurs de cancer de la thyroïde traités par I 131 ?

La série rapportée par COLIEZ a, elle aussi, fourni deux exemples d'hémopathie grave. Cet auteur a étudié le dossier de 168 malades vus pour cancer thyroïdien entre 1949 et 1956 : 77 d'entre eux ont été traités par l'iode radio-actif. Il faut leur ajouter 25 autres malades observés entre 1956 et 1958 et traités de la même façon.

Sur ces 102 cancers de la thyroïde traités par I 131, deux ont donné des complications hématologiques mortelles ; une pancytopenie, une leucose aiguë. Mais 19 autres malades ont été suivis du point de vue hématologique, par suite d'anomalies du sang périphérique, ou parce que leur traitement comportait de multiples doses. Les atteintes sanguines immédiates et bénignes sont extrêmement fréquentes, pour ne pas dire constantes ; les formes éloignées sont rares ; deux ont été mortelles, sur 102 malades traités par I 131 pour cancer thyroïdien : soit une fréquence proche de 1%.

Ce chiffre est beaucoup plus élevé que celui auquel WERNER & QUIMBY sont arrivés à propos d'une observation personnelle. Ces auteurs, citant le résultat d'une enquête de la Medical Research Council, admettent que la leucémie aiguë frappe par an un sujet sur 20.000 dans l'ensemble de la population. Ce chiffre est doublé s'il s'agit de sujets ayant une exposition de tout le corps aux radiations, ce qui représente 30 à 50 r pour la totalité de la moëlle osseuse (COURT-BROWN).

Dans le traitement de l'hyperthyroïdie, la dose reçue par la moëlle osseuse lors de l'ingestion d'iode radio-actif est bien inférieure à ces chiffres : pour POCHIN, elle est de 7 rad. Dans le cas de WERNER, elle a été de 1 à 3 rad.

Toujours pour cet auteur, l'apparition de leucémie après un traitement par l'I¹³¹ n'est pas plus fréquente qu'en dehors du traitement radio-actif, puisque sur 13.000 malades provenant de diverses cliniques, et représentant 65.000 ans-malades, quatre cas de leucémie seulement ont été enregistrés, ce qui donne 1 pour 16.000 par an, et se rapproche de la fréquence de 1 pour 20.000 calculée dans l'ensemble de la population.

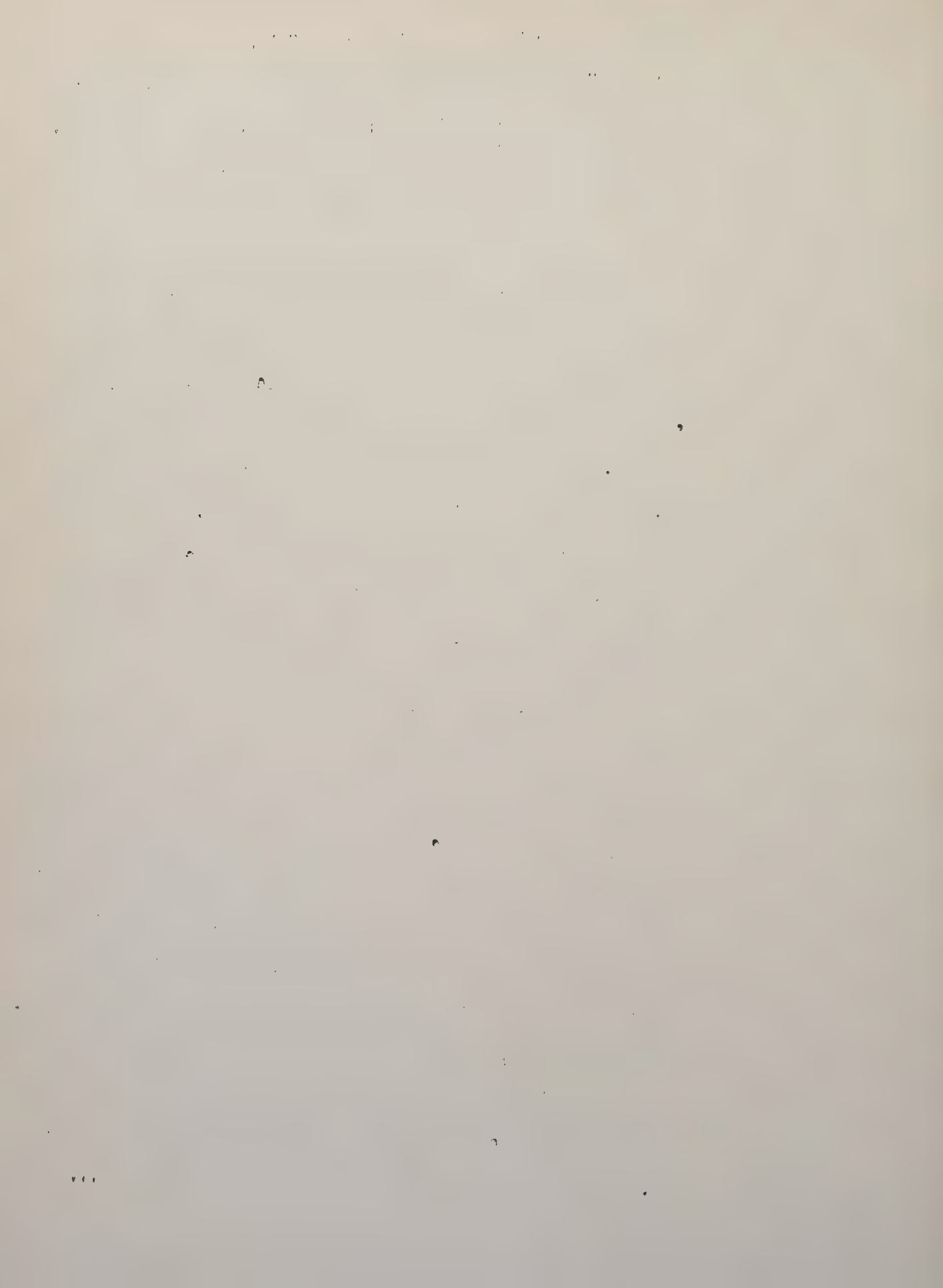
Nous arrêterons là ces exposés statistiques certes intéressants, mais qui ne sont peut-être pas totalement le reflet de la réalité clinique.

B - LA LÉSION TRAITÉE

Les premiers cas de leucémie après radio-iode sont survenus dans les suites du traitement de cancers thyroïdiens, et les auteurs qui décrivaient ces observations insistaient sur le fait que la dose destructrice est 100 fois supérieure à celle qui est nécessaire au freinage de l'hyperthyroïdie. La conclusion était que dans cette dernière indication, il n'y avait aucune chance de voir apparaître une lésion sanguine post-radiothérapique.

Au contraire, les observations les plus récentes concernent plus particulièrement des malades hyperthyroïdiens traités par iode radio-actif, ce qui incite à réviser le rôle de la dose reçue.

...



Cancers thyroïdiens :

Nous avons déjà cité les deux cas de SEIDLIN et collaborateurs, un homme de 62 ans traité par I 131 pendant quatre ans, qui fit une leucémie myéloïde mortelle en cinq mois ; une femme de 66 ans, traitée pendant six ans.

L'observation de DELARUE, reprise par COLIEZ dans une étude d'ensemble des modifications hématologiques après radio-iode, concerne une jeune fille de 16 ans chez qui, après fléchissement de l'état général, on constate une hypertrophie du lobe droit de la thyroïde ; après échec de l'iode, on procède à une hémithyroïdectomie sans vérification histologique. Six mois plus tard, un ganglion latéro-cervical droit excisé incomplètement donne histologiquement : " épithélioma polymorphe avec plages vésiculaires et papillaires végétantes et quelques images malpighiennes ; mitoses rares, présence d'une embolie capillaire veineuse ". Le traitement immédiatement entrepris comporte un collier de radium de 21 cellules de 5 mg pendant 14 jours, soit 35.000 mgh. L'état s'améliore lentement. Trois ans plus tard, la thyroïde est inchangée, mais la masse ganglionnaire cervicale a augmenté de volume, avec douleurs cervicales. Le ganglion le plus volumineux est excisé : c'est une métastase d'épi thyroïdien très différencié, de type trabéculo-vésiculaire. Pendant deux années l'évolution est lente. Après un examen par I 131 avec fixation encore élevée : 53 % à la 24ème heure et élimination urinaire de 18 % à la 24ème heure, ~~on fait un premier traitement~~ par I 131 : 71 mC suivi deux mois plus tard d'un 2ème examen qui montre la réduction de la fixation d'iode à 18 %.

Un deuxième traitement, 71 mC, abaisse la fixation à 16 % avec quelques signes d'hyperthyroïdie. Mais la région cervicale droite est infiltrée de façon diffuse, sans ganglions perceptibles. Un troisième traitement de 91 mC est fait cinq mois après le second, avec une fixation de 21 % à la 24ème heure six mois plus tard. Le quatrième traitement, 91 mC complète la dose globale à 325 mC en treize mois. Puis surviennent des douleurs maxillaires, de gingivorragies, une anémie importante avec thrombocytopénie modérée, à 100.000 plaquettes / mm³. L'état général s'améliore pendant les mois qui suivent, puis deux ans après la fin du traitement radio-actif, la malade est hospitalisée, et meurt quelques semaines plus tard de leucose aigue.

Hyperthyroïdies

La malade de ABBATT, une femme de 67 ans, présente un état d'hyperthyroïdie intense ; devant les difficultés techniques d'une intervention chirurgicale, devant le mauvais état général, on se borne à un traitement médical, 10 mg de carbimazole et 1 g de thyroïde par jour pendant 35 jours, puis 0g 5 de thyroïde. Cependant la thyrotoxicose persiste et se complique d'insuffisance cardiaque. On pratique quatre tests à l'iode radio-actif et entre septembre 1953 et avril 1955 on a constaté :

date	activité en μ C d'I 131	0 - 8 h	8 - 24 h	24 - 48 h	Total %
18 Sept 1953	30	33 %	3 %	1 %	36 %
21 Sept 1953	10	16 %	2 %	1 %	20 %
15 Janv 1954	50	37 %	23 %	12 %	72 %
4 avril 1955	50	26 %	19 %	5 %	50 %

Une dose thérapeutique de 17 mC I 131 par voie buccale

...

avait été donnée le 23 septembre 1953.

Cette dose avait une période effective de 7 jours au niveau du corps et 7,6 jours au niveau de la région cervicale, où l'absorption énergétique pendant la quinzaine qui a suivi le traitement a été de 22.000 rad dont plus de 90 % de la dose totale reçue pendant les premières 24 heures - 0, 16 megagram-rad, ont été absorbés pendant le premier jour, et 0, 001 par jour ensuite. Nous verrons plus loin quel fut dans ce cas l'énergie présente dans le sang. C'est dans le courant d'avril 1955 que la déglobulisation s'est manifestée, soit 18 mois après le traitement.

L'observation de WERNER concerne elle aussi une hyperthyroïdie chez une femme de 28 ans chez qui les troubles endocriniens avait débuté 14 ans plus tôt, avec une thyroïdectomie subtotale pour goitre toxique. Avant l'intervention, il existait des symptômes oculaires, modérés d'ailleurs, un métabolisme à + 56 %. Bien que peu améliorée par l'intervention, la malade ne reçut pas de traitement médical ; dans les derniers six mois cependant, elle avait été traité par le méthimazole qui fut arrêté lorsqu'on découvrit une leucopénie importante. Actuellement on ne trouve qu'une certaine hypertrophie thyroïdienne, la formule sanguine est normale. Le métabolisme est à + 25 % - + 39 %. On donne une dose d'épreuve de I 131, la fixation est de 51 % avant et de 55 % après 150 mcg de L - triiodothyronine. On porte le diagnostic de goitre toxique récidivant après chirurgie, et l'on décide un traitement par l'iode radio-actif; les quantités d'isotope données pour le diagnostic et pour le traitement ont été :

dates	1955	dose en μ c	fixation en 24 heures de l'I 131 en %
7 février		15,0	51
9 mars		15,0	55
24 mars		1,5	73
31 mars		1,5	52
6 avril		1,5	51
14 avril		1,5	64
9 Juin		552,0	53
16 Juin		551,0	40
23 Juin		966,0	35
		2.105,0	

La malade vue d'abord régulièrement pendant les quatre mois qui ont suivi le traitement, n'est ensuite revenue que 14 mois plus tard, fatiguée, souffrant de céphalées, de ménorragies ; deux mois plus tôt sa formule sanguine était normale. Pourtant à l'hospitalisation, le diagnostic peut être porté : leucémie aiguë, vraisemblablement granulocytaire.

C'est encore pour hyperthyroïdie que la malade de POCHIN et collaborateurs, une femme de 41 ans, devait être traitée par l'iode radio-actif. La glande est modérément hypertrophiée, souple ; le métabolisme basal varie entre + 49 et + 90 %. Une épreuve à l'iode radio-actif montre une fixation de 63 % à la 24ème heure, et un taux d'iode radio-actif protéinique sanguin de 2 % litre au bout de 48 heures. A ce moment la formule sanguine est normale. La thyroïdectomie n'est pas pratiquée en raison des crises diarrhéiques répétées ; étant donné les rechutes après traitement par thiouracil, on fait une série de ~~radio~~iode avec un total de 6,8 mC en 50 jours. L'amélioration clinique est confirmée par une épreuve au radio-iode qui un puis trois mois plus tard, ne montre plus d'hyperthyroïdie.

Les symptômes reprennent 14 mois plus tard, avec à ce moment une leucopénie à 3.400 ; la mort devait survenir en quatre mois. A l'autopsie, outre les infiltrations leucémiques, on devait constater au niveau de la thyroïde une fibrose dense, des acini tapissés d'un épithélium plat et contenant peu de colloïde, et sans aucun signe d'infiltrat leucémique.

Nous n'avons donc retrouvé que trois cas de maladie de Basedow qui après traitement par l'iode radio-actif, ont donné lieu à une leucémie. Au regard du nombre des hyperthyroïdiens traités par l'isotope, ce chiffre est extrêmement faible, et si pour certains auteurs il n'est pas justifié de faire courir aux hyperthyroïdiens un risque en leur appliquant le traitement radio-actif, reconnaissons que ce risque est bien faible, sinon nul et que les trois cas rapportés peuvent ne représenter qu'une coïncidence.

Ce risque mérite davantage d'être couru lorsqu'on se trouve devant un cancer thyroïdien, d'évolution par lui-même fatale. Mais là encore la proportion reste assez minime pour que de toutes façons rien ne vienne arrêter un essai thérapeutique de la dernière chance.

Métastases -

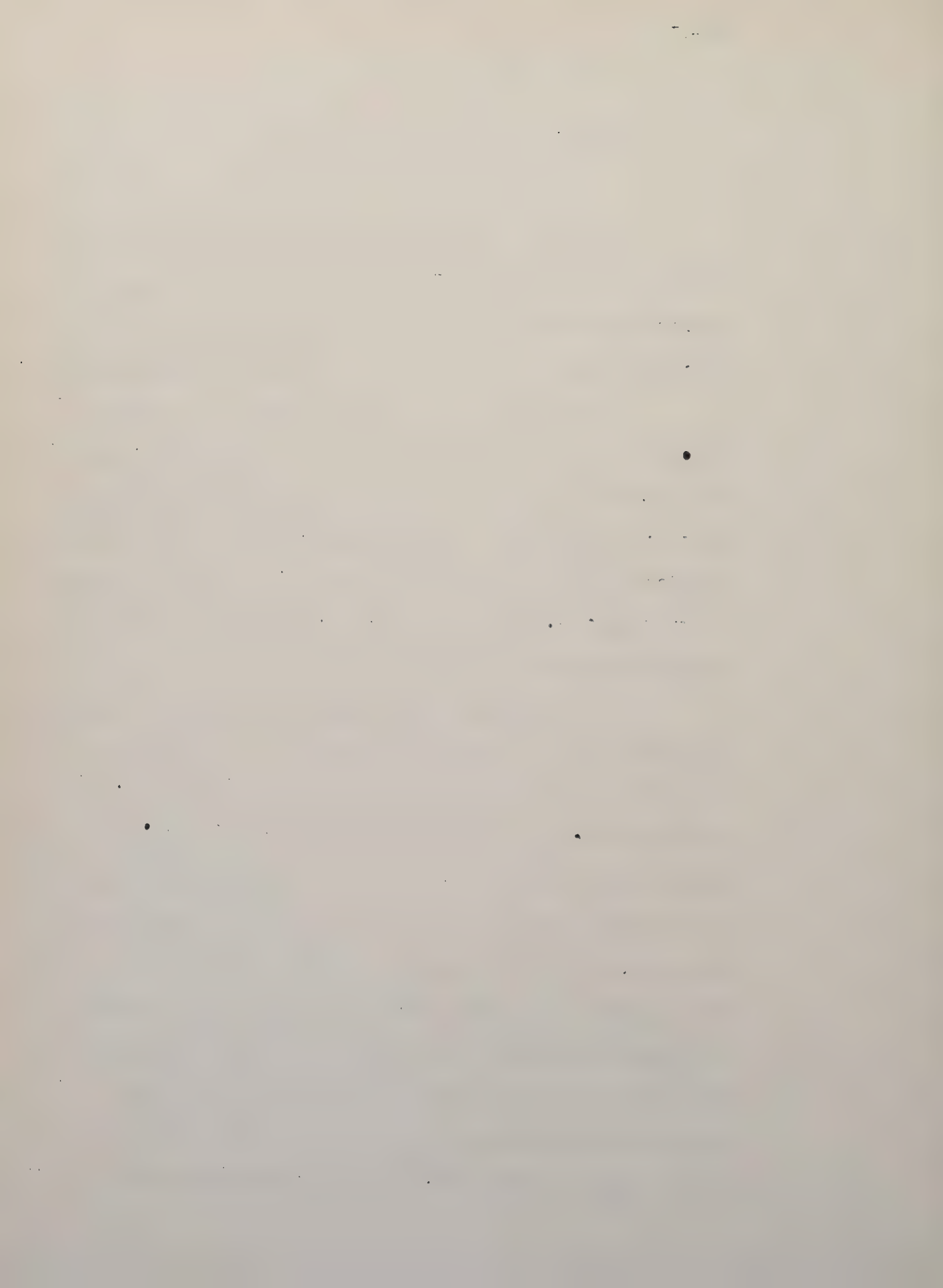
Le cas de cancer thyroïdien rapporté par SEIDLIN, et que nous avons mentionné plus haut, était une localisation néoplas-tique secondaire. Elle avait été traitée par de fortes doses itératives d'iode radio-actif.

III - E T U D E H E M A T O L O G I Q U E

Nous avons déjà eu à mentionner les observations de COLEY qui sur 102 cancers thyroïdiens traités par l'iode radio-actif, avait du enregistrer des modifications hématologiques précoces et bénignes, des formes tardives, dont deux devaient être mortelles.

Les lésions sanguines précoces sont liées à l'ingestion de chaque dose d'isotope, et persistent environ trois mois. On constate, entre le deuxième et le dixième jour, avec une prédominance entre le deuxième et le quatrième jour, une chute des lymphocytes de l'ordre de 26 % au moins à 90 % au plus ; avec retour au taux normal en huit jours. Les granulocytes, eux, ne connaissent que des modifications inconstantes, et variables.

Les modifications hématologiques tardives ont été constatées par COLIEZ dans 15 cas étudiés, qui avaient reçu des doses globales d'I 131 entre 120 et 643 mC en deux à six prises. Mais treize de ces malades avaient été traités, en outre, par une radiothérapie cervicale, ou au niveau de métastases néoplasiques avec des doses allant de 3.000 à 21.900 r à la peau, outre l'isotope. Dans neuf cas, les anomalies sanguines tardives ont été discrètes et passagères. Dans quatre autres cas, on a assisté à la baisse progressive du taux des globules rouges, sans qu'on n'ait pu constater un rapport entre la dose d'I 131 et l'apparition de cette déglobulisation. Enfin deux malades ont eu une lésion sanguine mortelle. Dans un cas, une pancytopenie s'est



installée après trois doses d'iode radio-actif :

en novembre 1950	109 mC
en février 1951	92 mC
en Octobre 1951	65 mC

des métastases ayant en outre donné lieu à un traitement radio-thérapeutique totalisant 21.900 r à la peau. La mort est survenue en août 1956.

Dans le second cas, qui a été rapporté par DELARUE, quatre traitements par I 131 en treize mois ont totalisé 324 mC. Peu après, s'est installée une anémie importante avec thrombocytopénie, avec mauvais état général, gingivorragies, mauvaise tolérance des transfusions. L'anémie persiste à 1.550.000 G.R. avec hypogranulocytose et monocytose importantes. Malgré une amélioration de l'état général dans les mois qui suivent, la formule sanguine n'est jamais redevenue normale. Deux myélogrammes à trois mois d'intervalle ont donné une hypogranulocytose importante mais sur certaines lames une importante prolifération blastique répondant à la formule suivante

:	:	:
:	hémocytoblastes	: 11 %
:leucoblastes et paraleucoblastes	:	: 35 %
:ombres de Gunprecht	:	: 25 %
:éléments de la lignée rouge	:	: 27 %
:éléments granulocytaires	:	: 0,5 %
:éléments plasmocytaires	:	: 1,5 %
:	:	:
:	:	:

DELARUE et ses collaborateurs ont suivi pendant neuf années l'évolution de la formule sanguine chez leur malade : en avril 1944

pendant la curiethérapie, les G.B. étaient à 3.840 avec 63 % de polynucléaires, les G.R. à 4.410.000 ; en octobre 1944 avant l'extirpation chirurgicale de la thyroïde, les G.R. étaient tombés à 3.800.000 et les G.B. à 3.800 avec 56 % polynucléaires et 27 lymphocytes.

Le 20 Avril 1950 avant le premier traitement par I 131, il existait une anémie à 3.280.000 et une leucopénie à 2.000 avec 69 % de polynucléaires. Avant le 2ème traitement par I 131, 70 jours après le premier, et le 30 Juin 1950 les G.R. étaient à 4.000.000 et les G.B. à 4.000 avec 60 % polynucléaires.

Avant le 3ème traitement par I 131, 70 jours après le second, les G.R. étaient à 3.600.000 et les globules blancs à 2.800 avec 74 % de polynucléaires ; une nouvelle formule avait montré une réparation avec 5.960.000 G.R. et une hémoglobinémie à 80 %, et 4.000 G.B. Avant le quatrième traitement par I 131 enfin, les G.R. étaient à 3.540.000 et les G.B. à 4.600 avec 79 % de polynucléaires. Trois mois plus tard survenaient les premières manifestations hémorragiques, avec une anémie à 2.540.000 G.R. une hémoglobinémie à 50 % et une leucopénie à 2.500. A partir de ce moment, les G.R. ont oscillé autour de 2.000.000 avec des minima à 1.512.000 et des maxima à 2.300.000, l'hémoglobinémie variant entre 60 % et 30 %, surtout 50 % ou 40 % ; les G.B. sont demeurés autour de 2 à 4.000 pour ne s'élever à 9.600 que deux semaines après l'apparition des premiers signes cliniques de leucose aigüe.

Lors de l'apparition des signes cliniques de leucose aigüe, la formule sanguine est leucopénique à 3.500 avec granulopénie à 16 %. Mais une lymphocytose à 80 %, faite d'éléments jeunes souvent en mitose, conduit à pratiquer une nouvelle ponction sternale qui confirme l'existence de 35 % de leucoblastes. La malade devait mourir quelques semaines plus tard,

Chez la malade de ABBATT traitée pour maladie de Basedow, huit jours avant la première dose de I 131 l'hémoglobine était à 95 % et les leucocytes à 5.500. C'est dix huit mois plus tard que la déglobulisation devait s'installer :

:	:	:	:	:
: 4 avril 1955	:	hémoglobine 80 %	: G.B. 4.500	:
: 13 -	:	73 %	:	:
: 19 -	:	63 %	:	:
: 27 -	:	51 %	:	:
: 30 -	:	50 %	: G.B. 1.000	:
: 2 Mai	plaquettes sanguines	80.000	:	:
: 7 Mai	hémoglobine	35 %	: G.B. 31.200	:
:	beaucoup de cellules primitives	(myéloblastes ?)	:	:
:	:	:	:	:

Neuf mois plus tard la malade décède d'une leucémie aigüe survenue 18 mois après le traitement radio-actif iodé.

La malade de WERNER et QUIMBY a présenté à l'hospitalisation après un total de 2.105 μ C tant en diagnostic qu'en traitement, un taux d'hémoglobine à 4,5 g pour 100 cc, 1.440.000 G.R. avec 1, 7 % de réticulocytes ; 3.400 G.B. avec 66 % de lymphocytes, 25 % de normoblastes, 7 % de polymorphonucléaires neutrophiles, 1 % de monocytes et 1 % d'éosinophiles, avec enfin 1 hématie

nuclée pour 100 globules blancs et 46.000 plaquettes.

Un myélogramme par prélèvement médullaire iliaque a donné une érythropoïèse normoblastique, une granulopoïèse formée surtout par des éléments immatures, jeunes, avec granulation évoquant un processus myéloblastique :

65 % de blastocytes
13 % de lymphocytes
12 % de normoblastes
10 % de promyélocytes et myélocytes.

Diagnostic probable : leucémie aigüe avec probablement granulocytose.

Le cas de POCHIN enfin, concernant une femme de 41 ans atteinte de Basedow et traitée par I 131 a présenté en l'espace de 18 mois une évolution sanguine suivie sur les prélèvements et les frottis médullaires. En trois semaines, l'hémoglobinémie d'abord normale s'est effondrée à 42 % pour rester autour de ce chiffre, puisqu'à la dernière détermination elle était à 52 %. A la baisse de l'hémoglobinémie s'était précocement associée l'apparition de nombreux normoblastes, avec réduction numérique des plaquettes, et leucocytose toujours supérieure à 9.000 pour atteindre 312.000 à la dernière numération.

....

	26.6.51	11.5.51	21.6.51	19.6.53	25.6.53	6.7.	24.10
						1953	
Hémoglobine	102	92		42	44	44	52
Globules rouges				1.560.000	1.800.000		
Normoblastes				rare		500	
Globules blancs		5.000	3.600	3.400	9.600	9.400	312.000
Neutrophiles		49	63	18	5	7	
Lymphocytes		44	32	57	37	25	
Monocytes		7	5	5	4	17	
Eosinophiles		0	0	0	0	0	
Mastocytes		0	0	0	0	0	
Erythrocytes				11	53	49	
Myélocytes				9	1	2	
Plaquettes					120.000		
					(le 30.6.53.)		

Douze autres numérations avaient été faites au cours du mois de juillet 1953, pendant un traitement par l'ACTH avec un pourcentage de 20 à 60 % d'éléments primitifs pour une leucocytose entre 5.000 et 19.000.

Ainsi à la dernière numération les globules blancs avaient atteints 312.000 avec une hémoglobinémie de 52 % ; le diagnostic de leucémie fut confirmée à la vérification anatomique, avec infiltrats caractéristiques au niveau du péricarde, des poumons, du foie, de la rate, des reins et de nombreux ganglions.

I V - E T U D E P H Y S I Q U E

L'ingestion d'iode radio-actif à des fins diagnostiques, ~~mais~~ surtout thérapeutique, a pour but essentiel de fixer l'isotope sur le tissu thyroïdien, afin dans le premier cas d'en calculer le pouvoir de captation, donc la valeur fonctionnelle, dans le second cas, d'effectuer, grâce au rayonnement émis par une quantité suffisante d'iode fixée, la destruction de la glande en hyperactivité ou cancéreuse.

Mais il est bien évident que si la glande thyroïde possède une avidité spécifique pour l'iode, marqué ou non, celui-ci va également gagner la circulation sanguine, et, enfin s'éliminer par voie urinaire. L'ensemble de l'organisme est donc lui aussi exposé aux effets du rayonnement, et ces effets peuvent, au niveau des organes hématopoïétiques, devenir nocifs lorsque dans certaines conditions, doses d'isotope élevées et répétées, fixation thyroïdienne peut importante, et aussi, vraisemblablement, fragilité préalable des cellules souches du sang, par un autre traitement (curiethérapie, radiothérapie) ou par un terrain individuel.

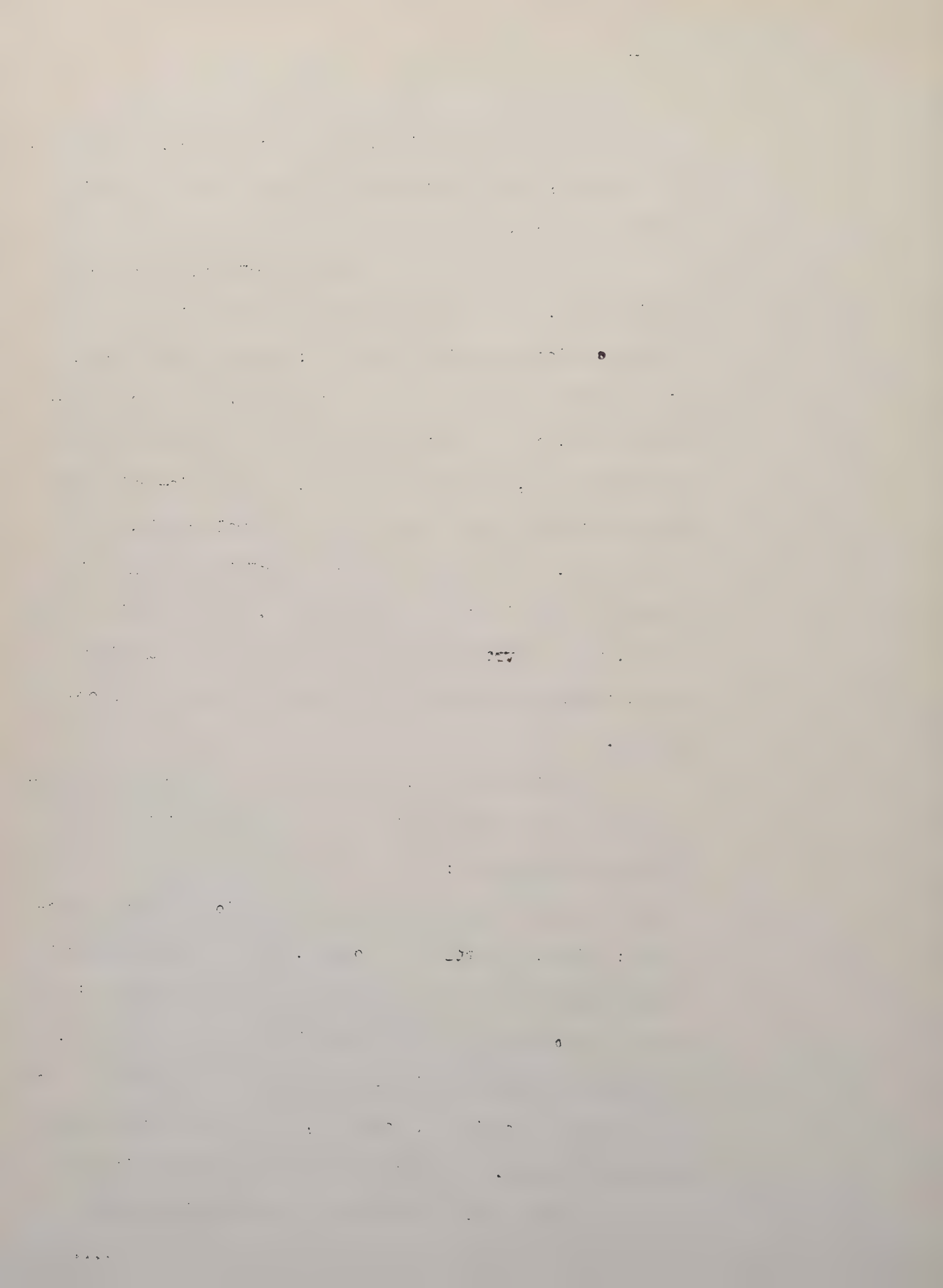
Il était donc essentiel, dans l'appréciation du rôle éventuel de l'iode radio-actif dans l'apparition de certaines leucémies, de calculer les doses d'isotope d'une part fixées par la glande, d'autre part reçues par la moëlle ; ces doses devant être comparées aux taux réputés nocifs et établis par des recherches expérimentales et des observations cliniques. ...

La dose de radiations, qui nous occupe ici, dépend de divers facteurs, et son appréciation ne peut se faire sans tenir compte de ceux-ci.

Dans le traitement du cancer thyroïdien, on donnera une première dose, dans le but de détruire le tissu sain et de rendre fonctionnel le tissu cancéreux ; puis une seconde dose, pour détruire à son tour le tissu néoplasique. Lorsque cette méthode échoue, on doit recourir aux méthodes classiques de radiothérapie externe, de collier de radium. L'iode radio-actif est également utilisé comme complément de la thyroïdectomie. Dans tous les cas, le traitement du cancer thyroïdien par I 131 n'est à envisager que si l'on peut administrer 5.000 rad au moins à la tumeur, sans délivrer une dose supérieure à 300 rad aux tissus sains, ou une dose intégrale trop élevée à l'ensemble de l'organisme.

Au niveau du sang, la dose de radiations reçue va dépendre d'abord de la quantité d'isotope circulant, et ici il faut distinguer deux phases :

- l'une se situe immédiatement après l'ingestion de l'iode radio-actif : l'iode, sous ~~une~~ forme ionique, diffuse dans les espaces extra-cellulaires. Il représente une source de rayonnement d'autant plus important que le tissu thyroïdien en aura moins fixé.
- la seconde est plus tardive ; elle est liée à l'apparition d'iode sous une forme protéinique, hormonale, qui ne passe pratiquement pas hors du plasma. Le sang est alors exposé aux radiations beta et gamma ainsi émises. La courbe de la concentration sanguine



d'iode radio-actif en fonction du temps permet d'évaluer ces facteurs avec une précision suffisante.

Mais la dose de rayons reçue par le sang après ingestion d'I 131 dépend également du rayonnement gamma émis par l'iode fixé dans les tissus thyroïdien. On admet que la dose délivrée au sang est de 0,5 à 0,3 rad par millicurie d'iode ingéré. La dose reçue par la moëlle osseuse n'est pas strictement identique à la dose reçue par le sang. La dose beta sera en effet de 20 % environ inférieure du fait de l'absorption des particules beta par les trabécules osseux. Par contre, cette dose osseuse pourrait être considérablement augmentée en cas de métastases osseuses multiples concentrant l'iode radio-actif.

On voit que si des tables ont été dressées pour calculer l'énergie absorbée aux différents niveaux tissulaires de l'organisme traité par I 131, pour chaque cas particulier des facteurs vont intervenir, modifiant les résultats théoriques calculés. La rapidité avec laquelle l'isotope est fixé au niveau de la thyroïde, son ampleur aussi, vont modifier ces résultats. ABBATTI a observé dans son cas traité par une dose de 17 mC d'I 131 par voie buccale, avec une période effective de 7 jours, que l'absorption de l'énergie délivrée au niveau de la région cervicale pendant les 15 jours qui ont suivi la dose a été de 22.000 rad, mais que plus de 90 % de la dose totale a été reçue pendant les premières 24 heures ; 0,16 mégagramrad ont été absorbés pendant le premier jour, et ensuite 0,001 par jour. L'énergie absorbée par le sang est alors calculée en admettant que la radiation beta



dûe à une activité dans le sang lui-même de 1 millicurie par ml est de 0,418 rad/heure, l'irradiation gamma étant représenté par l'activité radio-active dispersée dans la totalité du corps. Les tables de BUSH (1949) donnent pour un sujet de 45 kg et de 1 m 56 une valeur de 0,255 rad/heure par microcurie et par gramme de poids du corps, cet auteur admettant que la dose à la moëlle osseuse équivalent à celle reçue par le sang, la présence d'os autour de la moëlle ne diminuant que faiblement et seulement pendant les 24 premières heures l'énergie reçue.

Pour apprécier l'importance de l'irradiation sur l'ensemble des tissus, il faut considérer les deux sources d'émission correspondant à la thyroïde d'une part, au sang et au plasma d'autre part. Il nous faudra donc déterminer :

- 1° la fixation d'I 131 par la thyroïde et le rayonnement émis ensuite par la glande ;
- 2° la fixation de l'iode radio-actif par le sang et le rayonnement émis ensuite par celui-ci.

Fixation d'I 131 par la thyroïde -

Tout traitement par I 131 comporte cette détermination. Citons, à titre d'exemple, le cas d'une maladie de Basedow explorée puis traitée par des prises d'iode radio-actif (WERNER) chez une femme pesant 78 kg, et au métabolisme élevé à + 56 % :

dates	doses en μC	fixation d'I 131 en 24 heures par la thyroïde
7.2.	15,0	51 %
9.3.	15,0	55 %
24.3.	1,5	73 %
31.3.	1,5	52 %
6.4.	1,5	51 %
14.4.	1,5	64 %
9.6	552,0	53 %
16.6	551,0	40 %
23.6	966,0	35 %

Ce tableau que nous avons cité plus haut pour illustrer le comportement de l'hyperthyroïdie sous l'effet de l'isotope, nous montre que 2,1 mC d'isotope ont été administrés, ce qui donne un rayonnement entre 1 et 3 rad pour l'ensemble du corps et entre 2 et 6 rad pour le sang.

POCHIN a traité sa malade Basedowienne par onze doses en cinq mois d'I 131 avec un total de 7,14 mC et une fixation thyroïdienne allant jusqu'à 82 % en 24 heures ; un calcul a permis de préciser que la thyroïde avait reçu environ 6200 rep et le sang environ 10 rep. Pour chaque dose d'isotope, l'irradiation beta moyenne dans la glande est donnée par la formule

$$\frac{1.000 \text{ M}}{W} \quad \frac{P}{100} \quad \frac{24 \text{ I}}{0,693} \times 2,29 \text{ E rep}$$

dans laquelle M représente la dose en millicuries, P la fixation d'I 131 pour 100, W la masse en gramme, du tissu thyroïdien, la vie de l'isotope dans la glande en jours : T_f et l'énergie beta moyenne E ; dans le cas de POCHIN, la masse thyroïdienne avait été estimée d'abord à 50 g et par la suite à 30 g, diminution qui s'est produite lors de la diminution de l'activité ...

fonctionnelle de la glande à la suite de la première dose thérapeutique d'iode radio-actif. La valeur moyenne de T a été de 5 jours, et d'après les valeurs calculées ou estimées, et en admettant que l'énergie a été de 0, 197 Me V, la dose moyenne totale de rayonnement beta a été de 5460 rep, celle de rayonnement gamma de 6170 rep.

Fixation de I 131 dans le sang -

La captation d'une partie de l'iode radio-actif ingéré à titre d'exploration diagnostique ou de traitement par le sang est connue depuis le début de l'emploi de l'isotope. Dès 1944 d'ailleurs les recherches expérimentales de JOLIOT-CURIE, COURRIER, HOREAU & SUE avaient montré que l'iode injecté sous forme d'iodure marqué se répartit entre les hématies et le plasma ; par ailleurs, la thyroxine marquée ne peut pénétrer dans les hématies et reste en totalité dans le plasma.

Le coefficient de partage de I 131 entre le plasma et les hématies devait d'ailleurs être utilisé comme test fonctionnel en médecine par SCOTT, REAVIS, SAUNDER & WHITE en 1951. De nouvelles recherches de COURRIER montraient en 1954 que la vitesse avec laquelle le rapport radio-activité des hématies radio-activité du plasma s'abaisse exprime l'intensité de la fonction thyroïdienne, par " passage de " la fraction inorganique du milieu circulant vers la thyroïde " et les émonctoires, enrichissement de la radio-activité de la " fraction organique au fur et à mesure que la thyroïde libère davantage de thyroxine marquée " (COURRIER). Nous n'avons pas ici en vue la valeur clinique de la détermination du rapport $\frac{H}{P}$...

mais simplement son comportement après l'administration de I 131 et sa confrontation avec la fixation thyroïdienne : car c'est là la base physiologique même des recherches effectuées sur le résultat de la radio-activité du sang chez les malades traités par l'isotope, et donc sur l'éventualité d'une action toxique pour les éléments figurés du sang.

DECOURT et ses collaborateurs viennent d'étudier la signification clinique de la mesure répétée du rapport de partage de l'I 131 entre les globules sanguins et le plasma. Nous indiquons ici quelques uns de leurs résultats :

chez les euthyroïdiens	fixation thyroïdienne	rapport H/P
3ème heure	19 %	0,60
6ème heure	27 %	
24ème heure	38,7 %	0,46
48ème heure	40 %	0,30

En cas de goîtres euthyroïdiens avides d'iode on constate malgré la captation intense d'I 131 au niveau de la glande une courbe du rapport H/P assez analogue à celle des sujets normaux. Dans la maladie de Basedow, la fixation thyroïdienne intense et rapide de l'isotope, avec maximum atteint parfois à la 3ème heure, et abaissement rapide à la 24ème heure, réalisant l'angle de fuite de GILBERT-DREYFUS, le rapport H/P tombe très fortement et très précocement, pour atteindre 0,07 dès la 24ème heure. Dans les insuffisances thyroïdiennes au contraire, la thyroïde ne fixe pas l'I 131, ou si elle le fixe, elle l'abandonne rapidement alors que le rapport H/P reste élevé (0,63) et fixe pendant 72 heures

....

parce que l'iode abandonne la glande sous forme d'iodures, sans transformation hormonale.

Or nous savons, et nous l'avons rappelé plus haut, que l'iode radio-actif circulant dans le sang connaît deux périodes successives : - la première étant celle de l'iode circulant, sous forme d'iodure, la seconde, celle de la thyroxine circulante, forme physiologique et hormonale de l'iode transformée au niveau de la thyroïde. Mais l'iodure, aussi bien que la thyroxine, possèdent, chez le malade ayant reçu l'isotope, une radio-activité qu'il faut connaître, puisqu'elle risque d'avoir au niveau du sang un effet d'irradiation qui pourrait être nocif.

La quantité d'isotope présent dans le sang sous forme d'iode diminue selon une courbe exponentielle, pour atteindre finalement un taux faible. Mais il faut savoir que cet iode radio-actif circulant agit sur environ 20 litres de sang dans les heures qui suivent l'administration de la dose d'I 131. L'irradiation du plasma a été calculée en admettant que le taux d'isotope initial tombe de 5 % par litre avec une période constante de " T jours " ; le plasma recevra donc alors, calculé en rad, un rayonnement beta de :

$$\frac{5 \text{ M}}{100} \quad \frac{T}{0,693} \quad \times 2, 29 \text{ E reps}$$

La valeur T varie habituellement entre une et trois heures chez les hyperthyroïdiens, entre 6 et 12 heures chez les euthyroïdiens. Chez un malade ayant reçu onze doses d'I 131, on peut admettre que T a été de trois heures pour les sept premières ...

doses et de 12 heures pour les quatre dernières ; l'irradiation beta totale du plasma pendant toute la phase d'iodémie et pour toutes les doses reçues sera de 1,2 rep. Si l'on représente le corps comme un cylindre de 104 cm de long et de 26 cm de diamètre et avec un espace d'action de l'iode circulant de 20 litres pour un volume total du corps de 55 litres, le rayonnement gamma devra s'ajouter selon le calcul : $1,2 \times 1,06 \times 20/55$ soit environ 0,5 reps, ce qui donne un total de 1,7 rad. Et comme le taux d'iode est dans les globules rouges d'environ 0,65 la concentration d'iode dans le plasma, avec une valeur hématocrite de 0,45 l'irradiation beta totale du sang sera d'environ 1,0 reps ou, avec le rayonnement gamma, de 1,5 reps. Les radiations provenant de l'iode circulant dans le corps après destruction de la thyroxine doivent être faibles et peuvent être négligées. Mais aux chiffres obtenus il faudra ajouter 25 pour 100 pour tenir compte du taux plasmatique continu en radio-iode tel qu'il apparaît d'après une élimination urinaire continue de 1 pour 100 de la dose reçue et par jour sous forme d'iode, avec un taux de clearance rénale de 2 litres par heure.

La phase thyroïdienne doit ensuite être considérée dans l'estimation de l'irradiation du sang à la suite de l'ingestion de la dose d'isotope radio-actif. Si la radio-activité de la fraction thyroxine du plasma atteint un taux de B pour cent de la quantité présente par litre de plasma, et si ce taux était atteint peu après l'ingestion de la dose, et s'il

se maintenait indéfiniment, le plasma recevrait à partir de la thyroxine radio-active :

$$\frac{B M}{100} \quad \frac{8,05 \times 24 \times 2, 29 E}{0,693} \text{ reps de radiations}$$

Mais ce calcul donne des valeurs supérieures à la réalité, puisque le maximum du taux de thyroxine est atteint selon une courbe exponentielle avec une période de deux jours chez les sujets hyperthyroïdiens, puis ce taux peut alors tomber avec une période de quatre jours, ou davantage. Etant donné les valeurs mesurées directement, le rayonnement beta du plasma devrait être d'un total de 9,2 reps. Avec un dhamp d'action de 10 litres pour la thyroxine dans un corps d'un volume de 55 litres, le rayonnement gamma devrait ajouter à 9,2 reps environ :

$$1,06 \times 10/55 \text{ ou } 1,8 \text{ reps}$$

ce qui donne un total de 11,0 rad. La thyroxine n'est présente qu'en faibles quantités dans les globules rouges avec une valeur hématocrite de 0,45 ; le rayonnement beta total du sang doit donc être d'environ

$$9,2 \times 0,55/ 1,00 = 5,1 \text{ rep}$$

ce qui en ajoutant le rayonnement gamma donnera 6,9 rad.

Si les sièges de la leucopoièse ne fixent ni l'iode ni la thyroxine, du moins par rapport au taux de fixation du plasma, les éléments qui entourent le sang entier recevront un total de 8,4 rad ou moins encore au cours de la période où le malade reçoit I 131, à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Les structures entourant le plasma recevront, elles, 12,7 rep.

DELARUE a calculé pour sa malade les doses locales dans les tissus et le sang, et les doses intégrales dans la thyroïde et le sang circulant, pour les rayonnements beta et gamma et après quatre traitements d'I 131 et les a comparées à celles reçues du fait d'une curiethérapie préalable.

Doses locales	1er ou 2ème traitement	3ème ou 4ème traitement
dose gamma au centre du tronc due à la thyroïde	4,4 r	2,7 r
dose gamma au centre du tronc due au sang circulant	161 r	375 r
dose gamma à la surface du tronc dans le plan médian	96 r	225 r
dose beta aux tissus	28 rad	65 rad
dose beta au sang	165 rad	380 rad
dose beta + gamma au centre du tronc	193 rad	443 rad
dose beta + gamma moyenne { sternum rachis dorsal	265 rad	600 rad
dose tumorale beta	35.000 rad	
gamma	7.000 rad	

La dose au centre du tronc du fait du traitement curiethérapique a été de 455 r

Doses intégrales	1er ou 2ème traitement	3ème ou 4ème traitement
dose beta intégrale dans la thyroïde	2,1 10^8 ergs	1,3 10^8 ergs
dose beta int. pour I circulant	1,4 10^8 -	3,2 10^8 -
dose gamma par la thyroïde	1,2 10^8 -	0,75 10^8 -
dose gamma par I circulant	0,8 10^8 -	1,85 10^8 -
Total par traitement	5,5 10^8 ergs	7,1 10^8 ergs
Dose intégrale totale au cours des 4 traitements : 25,2 10^8 ergs		

La dose intégrale délivrée par le traitement curiethérapique a été de 38,5 10^8 ergs.

Citons enfin les résultats obtenus par MARINELLI et HILL lors de 34 déterminations de radio-activité dans le sang de vingt malades porteurs de cancer thyroïdien traités par I 131, en faisant porter leurs calculs non pas sur la dose véritablement reçue, mais sur une dose théorique de 100 mC, en tenant compte de nombre de r émis par elle.

Cette valeur de rayonnement, qui a été appelée par eux " dose spécifique de radiations " est extrêmement variable selon les cas, pour une dose constante de 100 mC d'I 131. Si l'on calcule le rapport des doses extrêmes mesurées sur l'ensemble des cas, on obtient le chiffre de 8, 1. Si l'on ne considère que les deux premiers jours du traitement, ce rapport est plus élevé, de l'ordre de 11,3 pour la dose accumulée pendant les premières 24 heures, et de 11, pour la dose obtenue à la fin des premières 48 heures. Mais, si on calcule sa valeur pour toutes les doses itératives reçues par un même malade, la moyenne tombe considérablement à 2,8 pour la dose totale, avec 6 pour la dose à la fin des premières 24 heures, et de 3, 8 au terme des 48 premières heures.

Le groupe de 20 malades utilisé par MARINELLI dans ces calculs avait reçu une dose spécifique de radiations moyenne de 108 r par 100 mC d'I 131 administrés. Or la dose spécifique de radiations est directement proportionnelle à la fraction d'isotope désintégrée par unité de volume de sang. Par conséquent cette dose spécifique de radiations pourra être influencée par les facteurs suivants :

a) la captation et la rétention de l'I 131 par le tissu fonctionnel thyroïdien, et sa dilution ultérieure avec le colloïde

non radio-actif présent dans la glande :

- b) la valeur excrétrice du rein, et, à un degré moindre, des téguments et de la muqueuse gastrique, valeur qui peut être modifiée et par l'iode radio-actif circulant, et par les radiations émises par lui, et par une atteinte pathologique ;
- c) le taux de libération, dans la circulation, de l'hormone thyroïdienne par un tissu néoplasique fonctionnel, sous l'action de l'irradiation qui va également agir sur la libération d'iode par les tissus particulièrement visés par le traitement par isotope ;
- d) les doses d'I 131 reçues par le malade au cours de tout le traitement.

L'importance relative de ces divers facteurs reste d'ailleurs à déterminer. Les résultats exposés par MARINELLI illustrent bien les incertitudes auxquelles il faut d'ailleurs s'attendre d'un malade à l'autre. Les doses traceuses d'I 131 paraissent cependant utiles dans l'évaluation de la dose spécifique de radiations au niveau du sang.

De ces recherches, dont le fait essentiel est le passage et la persistance dans le sang d'une fraction de la radio-activité administrée lors du traitement par l'iode I 131, essayons de dégager les éléments concernés dans l'apparition, chez les malades traités, de lésions sanguines précoces, transitoires et bénignes, ou, exceptionnellement, tardives et gravissimes : c'est à cette question que nous consacrerons les pages qui terminent notre travail.

V - DISCUSSION

Avant de bâtir des hypothèses, il faut retenir les faits concrets. Or, pour nous, ils sont de trois ordres :

- 1) chez les malades traités par l'iode radio-actif, les iodures, puis la thyroxine présents dans le sang sont des sources de rayonnement beta et gamma, d'intensité et de durée qui semblent difficiles à préciser avec exactitude pour chaque malade, car elles dépendent d'un grand nombre de facteurs individuels,
 - valeur fonctionnelle du tissu thyroïdien susceptible de capter puis de libérer des quantités variables d'isotope, et aussi proportion inconstante des quantités libérées sous forme d'iodure et sous forme de thyroxine ;
 - valeur fonctionnelle du rein et d'une façon générale, des émonctoires qui participent à l'élimination de l'iode, et qui donc va conditionner dans une certaine mesure la durée de la présence dans le sang circulant de substances radio-actives ;
- 2) dans l'état actuel des calculs, on doit donc être prudent dans l'estimation de l'intensité et de la durée de l'irradiation subie par les tissus hématopoïétiques, à la suite du traitement par I 131 : cependant il apparaît nettement que cette irradiation est bien plus faible que celle exercée sur le sang par un traitement curiethérapique du cancer thyroïdien ;
- 3) Même en admettant qu'un grand nombre de leucémies n'aient pas

été rapportées à des antécédents de traitement par l'iode radio-actif, la proportion des hémopathies chez les malades traités reste certainement très faible. Certains auteurs n'hésitent pas à dire que cette proportion est comparable à la fréquence des leucoses dans l'ensemble de la population, et en tous cas très inférieure à celle recueillie chez des sujets particulièrement exposés aux radiations ionisantes, par leur profession, et chez les individus ayant subi les effets de l'explosion atomique de Hiroshima.

Pour POCHIN, il semble invraisemblable, ou au moins improbable, que les leucémies observées chez les malades traités par l'iode radio-actif relèvent directement de cette étiologie, d'abord parce que les doses de rayonnement reçues par l'ensemble du corps sont faibles, ensuite parce que souvent l'hémopathie a souvent été précoce, 18 ou 24 mois après la fin du traitement dans certaines observations. Même en tenant compte du fait que les ganglions lymphatiques cervicaux, les amygdales (que l'on a parfois trouvées hypertrophiées à la vérification nécropsique) ont eux aussi reçu le rayonnement du fait de leur proximité de la thyroïde, cette dose surajoutée reste encore faible, et Pochin a calculé qu'un ganglion situé à 2 inches (environ 5 cm) du centre de la thyroïde ne recevrait encore d'elle que 60 rad supplémentaires.

Il a été également établi que le foie contenait de cinq à sept fois plus d'iode protéinique radio-actif que le plasma chez le malade ayant reçu l'isotope à titre thérapeutique. Le rayonne-

ment beta exercé ainsi sur le foie aurait donc dû être de 55 à 77 rep^{ex} et la somme des radiations beta et gamma doit faire augmenter ce chiffre de 45 % auquel il faut encore ajouter la légère irradiation supplémentaire due à la phase d'iodure dans la circulation de l'isotope dans le sang : au total, environ 100 rep.

: Mais l'absence de dépôts d'éléments leucémiques au niveau de la thyroïde (vérifiée lors des autopsies) rend improbable l'hypothèse selon laquelle le point de départ de la leucémie sera la région de la thyroïde irradiée, à l'intérieur de la glande ou de la capsule. Il ne faut certes pas oublier que dans la maladie de Basedow, la thyroïde contient souvent des amas lymphocytaires qui doivent être très intensément irradiés lors du traitement par I 131 ; et pour POCHIN, il n'est pas impossible que l'un des risques cancérigènes de cette thérapeutique radio-active soit aussi bien une leucémie lymphoïde qu'un cancer thyroïdien, complication qui a été également signalée.

Mais ce risque de leucémie après I 131 est très réduit et même pratiquement exclu si l'on admet l'hypothèse que la leucémie est provoquée non plus par une irradiation locale du tissu lymphoïde, mais par une irradiation générale. Dans le cas de POCHIN par exemple, il est impossible de penser que la leucémie a été due à l'irradiation des lymphocytes à l'intérieur de la thyroïde puisque celle-ci s'est montrée à l'autopsie dépourvue de tout dépôt leucémique, alors qu'on en trouva, en grand nombre, en différents autres points du corps. Il est difficile d'admettre qu'un foyer leucémique s'est constitué au niveau de la thyroïde à la phase initiale de ...

son irradiation par les premières doses d'isotope, foyer qui aurait été détruit lors des doses ultérieures, alors que des métastases se seraient formées et auraient perpétué et entretenu la maladie Un tel mécanisme pathogénique ne serait d'ailleurs possible que lorsque la leucémie est de nature lymphoïde, et à rejeter sans discussion dans les formes myéloïdes.

On ne peut pourtant pas exclure la possibilité d'une leucémie dont la cause déclenchante sera l'irradiation de 10 rad au moins, de 75 rad au plus au niveau des tissus cervicaux, et de 100 rad au niveau du foie (mais un radiodiagnostic après repas baryté et scopie pendant quelques minutes fournirait une dose égale de r). L'iode radio-actif, comme toutes les autres formes d'irradiation, peut donner lieu à une leucémie si les doses reçues sur l'ensemble du corps sont suffisantes. Or dans le cas de DELARUE, dans celui de SEIDLIN, dans celui de BLOM, dans celui de RAWSON, outre l'iode radio-actif, le cancer thyroïdien a été traité par d'autres sources de rayonnement, et la leucémie secondairement apparue peut relever de ces dernières ou au moins de la totalité des r ainsi délivrés. Dans le cas de POCHIN, les doses ont été faibles, puisqu'il s'agissait de traiter non plus un cancer thyroïdien, mais une maladie de Basedow. Or une enquête de cet auteur lui a montré qu'aucun cas associant Basedow et leucémie n'avait été relevé sur 8.000 malades suivis pendant les cinq ans consécutifs à un traitement par l'iode radio-actif, sauf son propre cas.

Le cas de DELARUE n'apporte que des indications partielles sur la responsabilité éventuelle de l'iode radio-actif dans la

leucose aigue survenue chez cette malade, étant donné le traitement par le collier de radium. En calculant les doses reçues en différents points du corps (nous en avons donné le tableau plus haut à propos de l'irradiation reçue par le sang) on voit que la dose au centre de l'organisme est plus élevée avec le radium qu'avec un des traitements par I 131, la dose intégrale administrée à la totalité de l'organisme lors des traitements curiethérapiques étant plus élevée que celle délivrée par la somme des quatre traitements par le radio-iode.

Enfin, un fait clinique est à retenir : depuis la curiethérapie, la malade est demeurée leucopénique, et à la suite de l'administration de l'I 131, il est apparu une anémie qui devait s'aggraver jusqu'aux accidents hémorragiques vraisemblablement dus à la thrombocytopénie, et nullement étonnants étant données les doses reçues au cours de ces diverses thérapeutiques. Tout au cours de l'évolution postérieure à la pose du collier de radium, la formule sanguine n'a jamais été normale ; alors même que l'anémie et la leucopénie s'étaient en partie réparées, il persistait une hypogranulocytose. Finalement est survenue une leucose aigüe, aleucémique jusqu'à quelques jours du décès. DELARUE admet donc en bloc la responsabilité des radiations de deux sources différentes, radium, I 131, en se référant à la fréquence 9 fois plus élevée des leucémies chez les radiologistes par rapport au reste de la population (PELLER) et chez les sujets de Hiroshima et Nagasaki irradiés par l'explosion.

Etant donnée la latence de 4 à 20 ans des leucémies post-

....

radiothérapiques, le radium semble ici davantage en cause que l'iode radio-actif. Le risque encouru par l'utilisation de ce dernier ne semble cependant pas, pour DELARUE, devoir être totalement écarté, et si faible qu'il soit, doit être connu et retenu. Mais si une discussion est à la rigueur plausible dans l'emploi de l'isotope chez les Basedowiens, pour lesquels d'autres moyens thérapeutiques existent, elle n'est pas concevable en cas de cancer thyroïdien, dont on connaît l'extrême gravité, alors que le traitement par l'iode radio-actif y est généralement efficace en retardant l'évolution de la tumeur primitive et de ses foyers métastatiques.

VI - C O N C L U S I O N S .

I - L'utilisation de l'iode radio-actif dans les épreuves fonctionnelles et les maladies de la thyroïde (Basedow, cancer), s'est généralisée ces dernières années, étant donné le grand pouvoir diagnostique et thérapeutique de cet isotope, et son habituelle innocuité.

II - Quelques cas de leucémie ont cependant été signalés chez des malades soumis à des traitements par l'I 131, tant pour hyperthyroïdie que pour cancer thyroïdien. Il n'était donc pas inutile, devant le rôle joué par l'isotope en clinique, de préciser les conditions d'apparition de ces redoutables lésions sanguines, et de rechercher une éventuelle responsabilité du traitement radio-actif dans leur pathogénie.

III - Des travaux expérimentaux et cliniques ont établi que si l'I 131 reçu se fixait rapidement et en proportions variables, mais généralement élevées, dans le tissu thyroïdien actif, une partie de l'isotope gagnait la circulation sanguine, d'abord sous forme d'iodure, ensuite sous forme d'iode protéique, ces deux corps, chargés de radio-activité, représentant des sources de rayonnement beta et gamma dont l'importance dépend et de la valeur fonctionnelle de la thyroïde, donc de son pouvoir de captation, et de l'élimination, surtout rénale.

IV - Les radiations ionisantes sont susceptibles, à doses élevées et prolongées, de provoquer des leucémies, comme l'ont prouvé l'expérimentation et l'observation clinique ; fréquence accrue des hémopathies malignes chez les sujets professionnellement exposés au rayonnement, et aussi chez les victimes des explosions atomiques.

V - Contre l'effet éventuellement leucémiant du traitement par I 131 (effet théoriquement possible), dans les conditions indiquées dans les observations déjà publiées, nous proposons les arguments suivants :

- a) insuffisance des doses de rayonnement reçues, en particulier dans le traitement des hyperthyroïdies par l'I 131 ;
- b) fréquence, dans les cas signalés, d'une curiothérapie associée à l'I 131, et ayant délivré des doses de r bien supérieures à celles issues de l'isotope ;
- c) constatation, lors des vérifications nécropsiques, de thyroïdes indemnes de tout infiltrat leucémique, présent cependant dans d'autres viscères ;
- d) possibilité de voir apparaître des leucémies non lymphoïdes, mais myéloïdes, à la suite de l'irradiation de la région cervicale (thyroïde, amygdales, ganglions) par l'isotope, électivement capté par la thyroïde et irradiant ainsi les structures lymphoïdes voisines ;
- e) rareté enfin des leucémies dans ces circonstances étiologiques cependant fréquentes, les accidents ne connaissant pas ...

une fréquence supérieure à celle qui est calculée dans l'ensemble de la polupation non irradiée.

VI - Les leucémies qui surviennent dans les suites des traitements par l'I 131 ne méritent pas moins d'être connues ; elles commandent, chez les malades traités, une vigilante surveillance hématologique. Elles pourraient peut être dans certains cas peser sur la décision thérapeutique en cas d'hyperthyroïdie, mais ne sauraient faire renoncer au recours à l'isotope dans le traitement du cancer thyroïdien, la gravité du pronostic, l'efficacité de la méthode, l'emportant de loin sur un risque qui, somme toute, reste à démontrer.

VU

Le Doyen

signé : BINET

VU

Le Président de Thèse

signé : de GENNES

VU

et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean SARRAILH

VII -- BIBLIOGRAPHIE

- J.D. ABBATT
H.E. FARRAN
R. GREENE
Acute myeloid leukaemia after radio-active iodine therapy
Lancet CCLXX pages 782-783 26 mai 1956
- P.S. BLOM
A. QUERIDO
C.H. LEEKSMA
Acute leukaemia following X ray and radio-iodine treatment of thyroid carcinoma
Brit.Journ. Radiol. XXVIII pages 165-166 mars 1955
- R. COLIEZ
M. TUBIANA
L. MABILLE
Modifications hématologiques secondaires au traitement des cancers thyroïdiens par de fortes doses d'iode radio-actif
Journal de Radiol. XL pages 76-83 janv fév 1959
- J. DECOURT
R.A. GUERIN
M. TH. GUERIN
Sur l'étude de la fonction thyroïdienne par l'iode radio-actif. Intérêt clinique de la mesure répétée du rapport de partage de l'I 131 entre les globules sanguins et le plasma
Presse Méd. LXVI pages 1724-1725 5 Nov. 1958
- J. DELARUE
M. TUBIANA
J. DUTREIX
Cancer de la thyroïde traité par l'iode radio-actif Terminaison par une leucémie aigüe après une amélioration importante
Bull.Assoc. Fr. Etude du Cancer XL pages 263-271 1953
- P.J. FITZGERALD
F.W. FOOTE
Function of various types of thyroid carcinomas as revealed by radioautographic demonstration of radioactive iodine (I 131)
Journ. Clin. endocrinol. IX pages 1153 - 1170 1949
- L.O. JACOBSON
The hematologic effects of ionizing radiations in A. Hollander New York 1954
- A. LACASSAGNE
G. GRICOUROFF
Action des radiations ionisantes sur l'organisme Masson éd. Paris 1956
- L.D. MARINELLI
F.W. FOOTE
R.F. HILL
A.F. HOCKER
Retention of radio-active iodine in thyroid carcinomas. Histopathologie and radio-autographic studies
Am. Journ. Roentgenol. LVIII pages 17-30 1947
- L.D. MARINELLI
R.F. HILL
Radiation dosimetry in the treatment of functional thyroid carcinoma with I 131
Radiology LV pages 494- 502 oct 1950

- D.E. POCHIN
N.B. MYLANT
B.D. CORBLITT
Leukemia following radio-iodine treatment of hyperthyroidism
Brit.Journ. Radio! XXIX pages 31-35 Janv. 1956
- L. ROUQUES
Le traitement par le radio-iode peut-il provoquer des leucémies ?
Presse Méd. LXIV page 1641 10 oct. 1956
- S.M. SEIDLIN
E. SINGEL
S. MALANED
A.A. YALOW
Occurrence of myeloid leukemia in patients with metastatic thyroid carcinoma following prolonged massive radio-iodine therapy
Bull. New York Acad. Med XXX page 410 mai 1955
Acute myeloid leukemia following prolonged iodine 131 therapy for metastatic thyroid carcinoma
Science C XXIII pages 800-801 1956
- W.K. SINCLAIR
J.D. ABBATT
H.E.A. FARRAN
E.B. HARRIS
L.F. LAMERTON
M. TUBLANA
A quantitative autoradiographic study of radio-iodine distribution and dosage in human thyroid glands
Brit.Journ.Radiology XXIX pages 36-41 janv 1956
- M. TUBLANA
P. BONNIOT
X. GELLE
J. DUTREIX
B. PIERQUIN
Utilisation thérapeutique de I 131 - Revue du Practicien 1958 - p. 2701
Résultats de 3.000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroïde par l'iode radio-actif
Soc. Endocrinol. 1er mars 1956
Presse Méd. LXVI pages 64-67 15 janv. 1958
- S.C. WERNER
E.H. QUIMBY
Acute leukemia after radio-active iodine (I 131) therapy for hyperthyroidism
Journ.Am.Med.Assoc. CLXV page 1558 23 nov. 1957
- M. ZARA
P. GALLI
L'apport de l'iode radio-actif dans les maladies thyroïdiennes
Presse Méd. LXIII page 1756 17 déc. 1955

Table des Matières

	Pages
I - Introduction	1
II - Etude étiologique	9
a) Fréquence	9
b) Lésion traitée	11
cancers thyroïdiens	12
hyperthyroïdies	13
III- Etude hématologique	17
IV - Etude physique	23
fixation d' I 131 par la thyroïde	26
fixation d'I 131 par le sang	28
V - Discussion	36
VI - Conclusions	42
VII - Bibliographie	45

